



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

**Klassierung.**

**12p, 10/01**

**Int. Cl.:**

**C 07 d**

**Gesuchsnummer:**

5125;60

Anmeldungsdatum:

4. Mai 1960. 18 Uhr

**Patent erteilt:**

30. April 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. August 1965

## HAUPTPATENT

**CIBA Aktiengesellschaft, Basel**

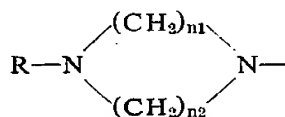
## Verfahren zur Herstellung neuer Diazaverbindungen

Robert Paul Mull, Florham Park (N. J., USA), ist als Erfinder genannt worden

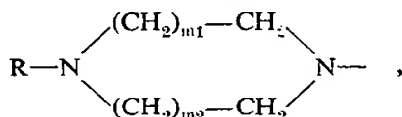
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen gegebenenfalls in der Guanidino-  
gruppe und im Azaalkyleniminoring weiter substitu-  
tierten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen,  
5 worin der Aza-alkyleniminorest 3-8 Kohlenstoff-  
atome als Ringglieder enthält, R für unsubstituierte  
oder substituierte, gesättigte oder ungesättigte alipha-  
tische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasser-  
stoffreste, heterocyclische Reste oder für Acylreste  
10 steht und der Alkylrest die Guanidino- von der  
Iminogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome trennt.

In den neuen Verbindungen ist die Guanidino-  
gruppe vornehmlich nicht weiter substituiert, sie kann  
jedoch auch weiter substituiert sein, z. B. durch ali-  
phatische Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise Nie-  
deralkylgruppen, wie Methyl, Äthyl, n- oder i-Propyl.

Die N-R-Aza-alkyleniminogruppe bildet einen 5–10gliedrigen, vornehmlich aber mit 4–6 Ringkohlenstoffatomen einen 6–8gliedrigen Ring, in denen die Kohlenstoffglieder vorzugsweise unsubstituiert sind; sie können aber auch beispielsweise durch Kohlenwasserstoffreste, speziell Niederalkyl-, wie Methyl- oder Äthylgruppen, substituiert sein. Der N-R-Aza-alkyleniminogruppe kommt vornehmlich die Formel



zu, in der  $n_1$  und  $n_2$  eine der Zahlen 2, 3 oder 4  
30 bedeutet, wobei als Summe, das heißt  $n_1 + n_2$ , die  
Zahlen 4, 5 oder 6 gebildet werden und R die oben  
angegebene Bedeutung hat. Eine bevorzugte Gruppe  
solcher Radikale hat die Formel



worin  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 1 oder 2, vorzugsweise beide für 1 stehen, und R wieder die angegebene Bedeutung zukommt.

Für die Aza-alkyleniminogruppe können besonders angeführt werden:

4-R-Piperazino, 4-R-4-Aza-hexylenimino,  
4-R-4-Aza-heptylenimino,  
5-R-5-Aza-heptylenimino oder  
4-R-2-Methyl-piperazino,  
4-R-2,6-Dimethyl-piperazino,  
4-R-2,2,6,6-Tetramethyl-piperazino oder  
4-R-2,2,7,7-Tetramethyl-4-aza-hexylen-imino.

worin R die eingangs angeführte Bedeutung hat.

Steht R für einen gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder alicyclisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, so ist darunter vornehmlich ein solcher mit höchstens 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, beispielsweise Alkylgruppen, speziell solche mit 1–7 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl oder n-Heptyl, aber auch n-Cktyl, 2,2,3,3-Tetramethyl-butyl, 5,5-Dimethylhexyl, n-Nonyl oder n-Decyl, oder Niederalkenylreste, wie Äthenyl, Propenyl-(2), 2-Methylpropenyl-(2), Butenyl-(2), oder Niederalkenylreste, wie Äthinyl, Propinyl-(1), oder Cycloalkylreste mit 3–7, speziell 5–6, Ringkohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, oder Cycloalkenylreste mit 5–7 Ringkohlenstoffatomen, wie Cyclopentenyl-(2) oder Cyclohexenyl-(3). Alicyclisch-aliphatische Reste R sind speziell Cycloalkyl-niederalkenylreste, die, 3–7, vornehmlich 5–6 Ringkohlenstoffatome und 1–4 Kettenkohlenstoffatome enthalten, z. B. Cyclopentylmethyl, 1-Cyclopentyl-äthyl, 3-Cyclopentyl-propyl, Cyclohexyl-methyl oder 2-Cyclohexyl-äthyl, oder analoge Cycloalkenyl-niederalkenylgruppen, wie Cyclo-

pentenyl-(2)-methyl, Cyclohexenyl-(3)-methyl oder 2-Cyclohexenyl-(3)-äthyl. Hierbei können die genannten alicyclischen Reste, z. B. die Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen, durch andere aliphatische Kohlenwasserstoffreste, gewöhnlich Niederalkylgruppen, wie Methyl oder Äthyl, substituiert sein.

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell die oben genannten Alkylgruppen mit 1–7 C-Atomen, können auch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene andere Substituenten enthalten. Solche sind beispielsweise sauerstoffhaltige Gruppen, wie freies oder veräthertes Hydroxyl, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy oder i-Butoxy, oder Polyalkylenoxy, wie Polyäthylenoxy oder Polypropylenoxy, wobei die Polyalkylenoxyreste 2–20 Niederalkylenoxygruppen enthalten und die endständige Hydroxylgruppe auch veräthert sein kann, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy oder Äthoxy, bedeutet. Weiters kann eine verätherte Hydroxylgruppe auch Aryloxy, wie Phenoxy, oder Aralkoxy, wie Benzyl- oder Diphenyl-methoxy oder (p-Chlorphenyl)-phenyl-methoxy, bedeuten. Eine Hydroxylgruppe kann aber auch verestert sein und z. B. Niederalkoxy-carbonyloxy, wie Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Carbamyloxy, N-Niederalkyl-carbamyloxy, wie N-Methyl-carbamyloxy, N,N-Diniederalkyl-carbamyloxy, wie N,N-Dimethyl-carbamyloxy, N-Aryl-carbamyloxy, wie N-Phenyl-carbamyloxy, oder Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, bedeuten; aber auch Acylgruppen, wie Niederalkanoyl, z. B. Acetyl, können für die Hydroxylgruppe stehen.

Andere Substituenten der aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell der Alkylgruppen mit 1 bis 7 C-Atomen, sind stickstoffhaltige Gruppen, wie freie, mono- oder disubstituierte Aminogruppen, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, Arylamino, wie Phenylamino, araliphatisches Amino, speziell Aralkylamino, wie Phenyl-niederalkylamino, z. B. Benzyl-amino oder  $\beta$ -Phenyläthylamino, oder vorzugsweise disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkylamino, worin Niederalkyl 1–4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Dimethylamino, Methyl-äthylamino, Diäthylamino, Di-n-propylamino, Di-i-propylamino, oder N-Niederalkyl-cycloalkylamino, wie N-Methyl-cyclopentylamino oder N-Äthyl-cyclohexylamino, oder N-Niederalkyl-arylamino, speziell N-Niederalkyl-aralkylamino, wie N-Methyl-benzylamino oder N-Methyl- $\beta$ -phenyläthylamino, oder Alkylenimino, Oxa-, Thia- oder Aza-alkylenimino, die 4 bis 6 Ringkohlenstoffatome enthalten, wie Pyrrolidino, 2-Methyl-pyrrolidino, Piperidino, 2-, 3- oder 4-Methyl-piperidino, 3-Hydroxy-piperidino, 3-Acetoxy-piperidino, 3-Hydroxymethyl-piperidino, Hexamethylenimino, Morpholino, Piperazino, 4-Methyl-piperazino, 4-Hydroxyäthyl-piperazino, 4-Acetoxy-äthyl-piperazino oder 4-( $\beta$ -Polyäthylendioxy-äthyl)-piperazino.

Weiters seien noch Mercapto oder veräthertes Mercapto, wie Niederalkyl-, z. B. Methyl- oder Äthyl-

mercapto genannt, oder Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, wobei auch mehrere Halogenatome ein oder mehrere Kohlenstoffatome des Kohlenwasserstoffrestes substituieren können.

Wird das Radikal R durch ein Arylradikal repräsentiert, so ist darunter vornehmlich ein mono- oder bicyclisches Arylradikal, wie Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, zu verstehen. Solche Reste können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten enthalten. Solche Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder tert. Butyl, die Hydroxylgruppe, veräthertes Hydroxy, wie Niederalkoxy, z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy oder n-Butoxy, Niederalkylendioxy, wie Methylendioxy, verestertes Hydroxy, wie Niederalkoxy-carbonyloxy, z. B. Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, Mercapto, veräthertes Mercapto, speziell Niederalkylmercapto, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto, Carboxy, verestertes Carboxy, wie Carbonniederalkoxy, z. B. Carbomethoxy oder Carboäthoxy, Nitro, freies Amino, mono-substituiertes Amino, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, speziell aber disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkyl-amino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino. Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Halogen-niederalkyl, wie Trifluormethyl.

Heterocyclische Reste R sind vornehmlich mono- oder bicyclische Reste, welche ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatome als Ringglieder enthalten und vorzugsweise der penta- oder hexacyclischen Reihe angehören. Als solche Reste können beispielsweise genannt werden: Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Pyridazyl, z. B. 3-Pyridazyl, Pyrimidyl, wie 2- oder 4-Pyrimidyl, Pyrazyl, z. B. 2-Pyrazyl, Pyrlyl, wie 2-Pyrlyl, Thienyl, z. B. 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl. Die heterocyclischen Reste können unsubstituiert oder durch die gleichen, für die Arylreste angegebenen Gruppen substituiert sein.

Araliphatische oder heterocyclisch-aliphatische Reste R enthalten als aliphatischen Teil speziell einen Alkylenrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen und als Aryl- bzw. heterocyclische Gruppen solche der oben angegebenen Art. Als Beispiele seien angeführt:

Benzyl, Diphenylmethyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenyl-äthyl, 3-Phenyl-propyl, Naphthyl-(1)-methyl, Naphthyl-(2)-methyl, 2-Phenyl-äthenyl, 3-Phenyl-propenyl-(2) oder 1-Naphthyl-(2)-äthenyl oder Pyridyl-(2)-methyl, Pyridyl-(3)-methyl, Pyridyl-(4)-methyl, 2-Pyridyl-(4)-äthyl, Pyridazyl-(4)-methyl, Pyrimidyl-(2)-methyl, Pyrimidyl-(4)-methyl, Pyrazyl-(2)-methyl, Thiophenyl-(2)-methyl oder Furfuryl,

wobei die aromatischen bzw. heterocyclischen Reste wie oben angegeben substituiert sein können.

Als Acylreste R kommen vor allem solche von niederen aliphatischen Carbonsäuren, z. B. von

Niederalkoxykohlenensäuren, wie Methoxy- oder Äthoxy-Kohlensäure, Carbaminsäure, N-Niederalkyl- oder N,N-Di-niederalkyl-carbaminsäuren, z. B. N-Methyl- oder N,N-Dimethyl-carbaminsäure, N-Aryl-carbaminsäuren, wie mono- oder bicyclische N-Aryl-carbaminsäuren, z. B. Phenyl-carbaminsäure oder 2-Naphthylcarbaminsäure, oder von Niederalkancarbonsäuren, wie Essig-, Propion-, Butter- oder Pivalinsäure, Niederalkencarbonsäuren wie Buten-(3)-carbonsäure, oder Niederalkincarbonsäuren, z. B. Propiolsäure, in Frage. Die Acylreste der niederen aliphatischen Carbonsäuren können auch substituiert sein, z. B. durch Cycloalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Amino, wie tert. Amino, speziell Di-niederalkylamino oder Alkylenimino. Hierfür können beispielsweise Acylreste folgender Säuren genannt werden:  $\beta$ -Cyclopentyl-propionsäure, Mono-, Di- oder Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure, Monobromessigsäure, Methoxyessigsäure, Dimethylamino-essigsäure,  $\beta$ -Diäthylamino-propionsäure oder  $\beta$ -Piperidino-propionsäure. Andere Acylreste sind z. B. solche aromatischer Carbonsäuren, speziell von mono- oder bicyclischen Carbonsäuren, wie

Benzoessäure, 4-Methyl-benzoessäure, 4-Methoxy-benzoessäure, 3,4,5-Trimethoxy-benzoessäure, 4-O-Äthoxy-carbonyl-syringensäure, 3,4-Dichlor-benzoessäure, 3-Nitro-benzoessäure, 3-Dimethylamino-benzoessäure oder 1- oder 2-Naphthoesäure.

Auch Acylreste von Aryl-niederalkancarbonsäuren kommen in Frage, z. B. Phenyl-essigsäure, Diphenyl-essigsäure,  $\beta$ -Phenyl-propionsäure oder p-Methoxyphenyllessigsäure, oder Aryl-niederalkancarbonsäuren, z. B. Zimtsäure, 4-Chlor-zimtsäure, 3,4,5-Trimethoxy-zimtsäure, oder Acylreste von heterocyclischen Carbonsäuren, z. B. Nicotinsäure, Isonicotinsäure, 2-Furancarbonsäure, 2-Thiophencarbonsäure, oder von Heterocyclen - niederalkancarbonsäuren, wie Pyridyl-(2)-essigsäure oder Thienyl-(2)-essigsäure.

In den neuen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen wird die Aza-alkyleniminogruppe von der Guanidinogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome des Alkylenrestes getrennt. Vorzugsweise enthält dieser Alkylenrest 2-3 Kohlenstoffatome, der die oben genannten Gruppen durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt. Solche Reste sind beispielsweise 1,2-Äthylen, 1,2-Propylen, 2,3-Propylen, 1,3-Propylen, aber auch 2,3-Butylen, 1,3-Butylen, 1,4-Butylen, 1,4-Pentylen oder 1,5-Pentylen.

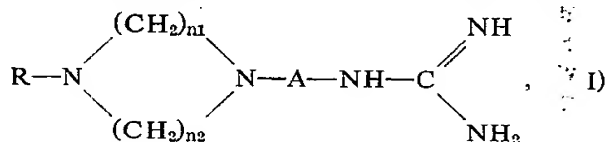
Als Salze der neuen Verbindungen kommen vornehmlich therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze, z. B. solche von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder von organischen Säuren, z. B. Essig-, Propion-, Glykol-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Citracon-, Hydroxymalein- oder Dihydroxymaleinsäure, oder Benzoe-, Phenyllessig-, 4-Amino-benzoe-, 4-Hydroxy-benzoe-,

Anthranil-, Zimt-, Mandel-, Salicyl-, 4-Aminosalicyl-, 2-Phenoxy-benzoe- oder 2-Acetoxy-benzoesäure, oder Methansulfon-, Äthansulfon-, 2-Hydroxyäthansulfon- oder p-Toluolsulfonsäure in Frage. Hiervon können Mono- oder Polysalze gebildet werden.

Die neuen Guanidinverbindungen und ihre Salze sind durch antihypertensive Eigenschaften charakterisiert und können deshalb als Mittel gegen hohen Blutdruck, speziell gegen neurogene, renale oder essentielle Hypertonie, verwendet werden. Zusätzlich verursachen sie eine Steigerung der peripheren Blutzirkulation und können deshalb auch zur Behandlung peripherer Gefäßerkrankungen, z. B. der Reynaudschen Krankheit, verwendet werden. Die von den neuen Verbindungen hervorgerufenen pharmakologischen Wirkungen dauern relativ lange an, auch zeichnen sich die neuen Verbindungen durch eine bemerkenswert niedrige Toxizität aus.

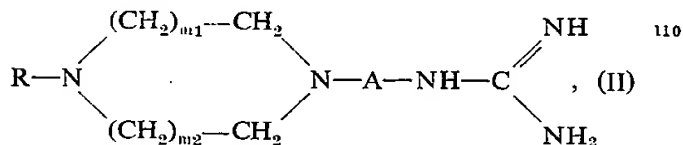
Weiters können die neuen Guanidine auch als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer wertvoller Verbindungen dienen.

Eine bevorzugte Gruppe der (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidine bilden solche der Formel I:



worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5 oder 6 Ring- und 1,4-Kettenkohlenstoffatomen oder mono- oder bicyclisches Aryl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Halogen mit einem Atomgewicht unter 80 und/oder Halogen-niederalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole  $n_1$  und  $n_2$  die Zahlen 3 oder 4, vorzugsweise jedoch 2, bedeutet, wobei die Summe  $n_1 + n_2$  eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt, und A für einen Alkylenrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der die Guanidinogruppe vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt, und therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Darunter sind besonders Verbindungen der Formel II



hervorzuheben, worin R einen Alkylenrest mit 1-7, speziell 1 bis 4, Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, oder n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, bedeutet, oder für Phenyl steht, das auch substituiert

sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy oder Methylendioxy oder Dimethylamino oder Diäthylamino, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Trifluormethyl,  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 2 oder vorzugsweise 1 stehen, und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet, und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze. Als Arylradikale R können beispielsweise genannt werden:

4-Methyl-phenyl, 4-Methoxy-phenyl,  
2,5- oder 3,4-Dimethoxy-phenyl,  
3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 4-Äthoxy-phenyl,  
3,4-Methylendioxy-phenyl,  
3- oder 4-Dimethylamino-phenyl,  
4-Chlor- oder Brom-phenyl, 3,4-Dichlor-phenyl,  
3-Fluor-phenyl oder 3-Trifluormethyl-phenyl.

Speziell seien die Verbindungen der Formel II genannt, worin R Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, und die übrigen Symbole die angegebene Bedeutung haben, ganz besonders das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze.

Beispiele für die letztgenannten, besonders wirksamen Verbindungen der Formel II sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

R	$m_1$	$m_2$	A
$\text{CH}_3-$	1	1	$-\text{C}_3\text{H}_6-$
$\text{CH}_3-$	1	1	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$   $\text{CH}_3$
$\text{C}_2\text{H}_5-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
i- $\text{C}_3\text{H}_7-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{CH}_3-$	1	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{C}_2\text{H}_5-$	1	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{CH}_3-$	2	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{C}_2\text{H}_5-$	2	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-$	1	1	$-\text{C}_3\text{H}_6-$
$\text{C}_6\text{H}_5-$	1	1	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$   $\text{CH}_3$

Weitere Endstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens sind z. B. solche der Formel II mit:

R	$m_1$	$m_2$	A
4- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
3,4-( $\text{CH}_3\text{O}$ ) $_2-\text{C}_6\text{H}_3-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
3,4,5-( $\text{CH}_3\text{O}$ ) $_3-\text{C}_6\text{H}_2-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$

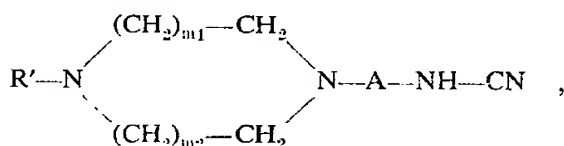
R	$m_1$	$m_2$	A
3,4- $\text{CH}_2\text{O}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
4-( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 65
4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
3,4- $\text{Cl}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
3- $\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_3\text{H}_6-$
$\text{C}_6\text{H}_5-$	1	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 70
$\text{C}_6\text{H}_5-$	1	2	$-\text{C}_3\text{H}_6-$
$\text{C}_6\text{H}_5-$	2	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{CH}_3-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{C}_2\text{H}_5-$	1	1	$-\text{C}_3\text{H}_6-$ 75
i- $\text{C}_3\text{H}_7-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{CH}_3-$	1	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{CH}_3-$	2	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
n- $\text{C}_3\text{H}_7-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 80
n- $\text{C}_4\text{H}_9-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
i- $\text{C}_4\text{H}_9-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
sek. $\text{C}_4\text{H}_9-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
tert. $\text{C}_4\text{H}_9-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 85
n- $\text{C}_5\text{H}_{11}-$	1	1	
n- $\text{C}_6\text{H}_{13}-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
n- $\text{C}_7\text{H}_{15}-$	1	1	
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 90
$\text{CH}_3\text{O}-(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_9-\text{C}_2\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
( $\text{C}_6\text{H}_5$ ) $_2-\text{CHO}-\text{C}_2\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 95
$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{C}_2\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
4- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
3,4- $\text{Cl}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
( $\text{C}_6\text{H}_5$ ) $_2\text{CH}-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 100
3,4,5-( $\text{CH}_3\text{O}$ ) $_3-\text{C}_6\text{H}_2-\text{CO}-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
Naphthyl-(1)- $\text{CH}_2-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{CH}_3-$	1	1	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	2	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 105
4- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	2	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-$	2	2	$-\text{C}_3\text{H}_6-$
3,4-( $\text{CH}_3\text{O}$ ) $_2-\text{C}_6\text{H}_3-$	1	2	$-\text{C}_2\text{H}_4-$ 110

Die neuen Guanidine und ihre Salze können als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man funktionelle Derivate von entsprechenden

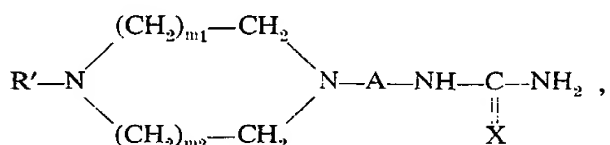
oder deren Salze ammonolysiert.

Besonders wertvolle Ausgangsprodukte sind solche der Formel



2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-cyanamid.  
Ist die (N-R-Aza-alkylenimino)-alkylgruppe durch  
50 eine Ureidogruppe substituiert, so können Verbindun-

Besonders wertvolle Ausgangsprodukte sind solche der Formel



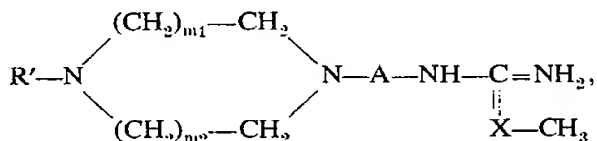
worin X für Sauerstoff oder Schwefel steht und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, z. B.

- 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-harnstoff,  
 2-(4-Äthyl-piperazino)-äthyl-harnstoff,  
 2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-harnstoff,  
 2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-harnstoff  
 oder die analogen Thioharnstoffe.

Werden zur Herstellung der neuen Guanidine entsprechende Isoharnstoff- oder Isothioharnstoffderivate herangezogen, so erfolgt die hierfür notwendige Ammonolyse vorzugsweise in der oben angegebenen Weise, falls notwendig, in Gegenwart eines Ammoniumsalzes oder eines Dehydratisierungs- oder Desulfurierungsmittels.

Die genannten Ausgangsstoffe werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man die vorgenannten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-harnstoffe oder -thioharnstoffe oder deren Metallverbindungen, z. B. Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumverbindungen, mit Niederalkyl- oder Aralkylhalogeniden, wie Methyl-, Äthyl- oder Benzylchlorid, -bromid oder -jodid, oder Di-niederalkylsulfaten, wie Dimethyl- oder Diäthylsulfat, umsetzt. Diese Reaktion wird vornehmlich in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt, bei freien Harnstoff- oder Thioharnstoffverbindungen z. B. in Gegenwart von Wasser oder eines Niederalkanols, wie Methanol oder Äthanol, wogegen bei Verwendung der Alkalimetallverbindungen hierfür vorzugsweise Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, in Frage kommen.

Besonders wertvolle Ausgangsprodukte sind solche der Formel



worin alle Symbole die oben genannte Bedeutung haben, z. B.:

- N-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-O-methyl-  
 isoharnstoff,  
 N-[2-(4-Äthyl-piperazino)-äthyl]-O-methyl-  
 isoharnstoff,  
 N-[2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl]-  
 O-methyl-isoharnstoff,  
 N-[2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl]-  
 O-methyl-isoharnstoff

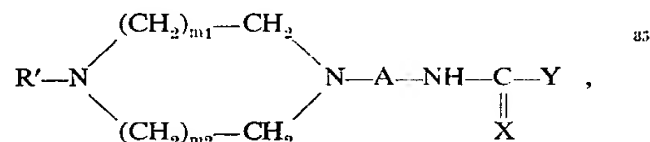
oder die analogen Isothioharnstoffverbindungen.

Enthält die Aminogruppe der (N-R-Aza-alkylenimino)-alkylamine eine stickstofffreie, funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie z. B. eine Halogen-carbonylgruppe, z. B. eine Chlorcarbonylgruppe oder eine durch Niederalkanole, wie Methanol oder Äthanol, oder Niederalkylmercaptane, wie Methyl- oder Äthylmercaptan, veresterte Carboxylgruppe, so kann man solche Verbindungen gleichfalls durch Ammonolyse in die vorerwähnten, als Ausgangsprodukte verwendeten Harnstoff- oder Thioharnstoffverbindungen

überführen. Wird die Reaktion jedoch in Gegenwart eines Dehydratisierungs- oder Desulfurierungsmittels der oben erwähnten Art durchgeführt, so erhält man direkt die erwünschten Guanidinverbindungen.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Carbamin- oder Thiocarbaminsäurederivate können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man (N-R-Aza-alkylenimino)-alkylamine oder Salze davon mit Phosgen oder Thiophosgen umsetzt und, falls erwünscht, erhaltene Verbindungen durch Behandlung mit Alkoholen, z. B. Niederalkanolen, wie Methanol oder Äthanol, in die Ester oder mit Mercaptanen, z. B. Niederalkylmercaptanen, wie Methyl- oder Äthylmercaptan, in die Thioester überführt. Eine andere Darstellungsmethode besteht darin, daß man (N-R-Aza-alkylenimino)-alkylamine oder deren Salze mit Niederalkyl-kohlensäureestern, vornehmlich Niederalkyldithiokohlensäureestern, oder einem Niederalkylester einer Halogenameisensäure, z. B. Chlorameisensäure, oder vornehmlich einer Halogen-thioameisensäure, wie Chlor-thioameisensäure, umsetzt.

Besonders wertvolle Ausgangsstoffe sind solche der Formel



worin Y für ein Halogenatom, eine Niederalkoxy- oder Niederalkylmercaptogruppe steht und die übrigen Symbole die vorerwähnte Bedeutung haben, z. B.:

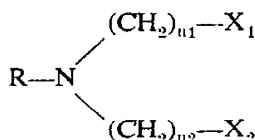
- N-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-carbaminsäure-  
 methylester,  
 N-[2-(4-Äthyl-piperazino)-äthyl]-carbaminsäure-  
 äthylester,  
 N-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-thio-  
 carbaminsäure-methylester oder  
 N-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-carbaminsäure-  
 chlorid.

Alle bisher erwähnten Ausgangsstoffe, die die N-R-Aza-alkyleniminogruppe enthalten, sind neu.

Die zu ihrer Herstellung herangezogenen (N-R-Aza-alkylenimino)-alkylamine erhält man beispielsweise durch Reaktion eines N-R-Aza-alkylenimins mit einem reaktionsfähig veresterten Cyan-alkanol, z. B. einem Cyan-niederalkylhalogenid, worin Halogen z. B. für Chlor oder Brom steht, oder mit einem Niederalkenyl-cyanid, worin die Doppelbindung durch die Cyangruppe aktiviert ist. In den erhaltenen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-cyaniden kann sodann die Cyangruppe durch Reduktion in die Methylenaminogruppe übergeführt werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, wie Behandlung mit Wasserstoff, in Gegenwart eines ein Metall der 8. Gruppe des periodischen Systems enthaltenden Katalysators, z. B. Palladiummohr oder Raney-Nickel, oder vorzugsweise durch Behandlung mit einem Dileichtmetallhydrid, wie Lithium-, Natrium-

oder Magnesium-aluminiumhydrid, oder mit Aluminiumhydrid oder Aluminiumborhydrid, falls notwendig, in Gegenwart eines Aktivators, wie Aluminiumchlorid.

Weiters kann man die N-R-Aza-alkylenimino-alkylamine auch dadurch erhalten, daß man beispielsweise Verbindungen der Formel



worin R,  $n_1$  und  $n_2$  die vorerwähnte Bedeutung haben und jedes der Symbole  $X_1$  und  $X_2$  für eine reaktionsfähig veresterte Hydroxylgruppe steht, oder ein Salz davon, mit einem Niederalkyldiamin umgesetzt und, falls erwünscht, die erhaltene freie Verbindung in ein Salz überführt. Die genannten reaktionsfähig veresterten Hydroxylgruppen sind z. B. Halogenatome, wie Chlor oder Brom, oder Arylsulfonyloxygruppen, wie p-Toluolsulfonyloxy. Die Reaktion kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise in Gegenwart eines inerten Verdünnungsmittels und, falls erwünscht, eines säurebindenden Mittels.

Die neuen Guanidinverbindungen können entweder als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Ein Salz kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem stark alkalischen Mittel, wie wäßrigem Alkalimetallhydroxyd, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder mit starken Anion-Austauscherharzen, wie quaternären Ammonium-Austauscherharzen, in die freie Verbindung übergeführt werden. Von den freien Basen können mit geeigneten, beispielsweise den eingangs erwähnten, anorganischen oder organischen Säuren therapeutisch anwendbare Additionssalze hergestellt werden. Die Umsetzung mit Säuren erfolgt vorzugsweise in geeigneten Verdünnungsmitteln, z. B. Niederalkanolen, wie Methanol, Äthanol, n-Propanol oder i-Propanol, Äthern, wie Diäthyläther oder Dioxan, Estern, wie Essigsäureäthylester oder Mischungen dieser. Hierbei können basische, neutrale, saure oder gemischte Salze erhalten werden.

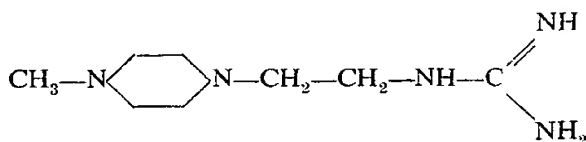
Für die genannten Verfahren lassen sich auch solche Derivate der Ausgangsstoffe verwenden, die sich unter den Reaktionsbedingungen zu den genannten Ausgangsstoffen umwandeln. Vornehmlich werden solche Ausgangsmaterialien verwendet, die die eingangs erwähnten bevorzugten Verbindungen ergeben.

Die Temperaturen sind in den folgenden Beispielen in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

16,8 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-cyanamid und 13,2 g Ammoniumsulfat löst man in 100 cm<sup>3</sup> 15%igem wäßrigem Ammoniak, erhitzt das Reak-

tionsgemisch 3 Stunden im Schüttelautoklaven auf 100–150°, worauf man nach Abkühlen des Reaktionsgemisches das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat erhält; es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol bei 193–198° unter Zersetzung.

Zur Herstellung anderer therapeutisch anwendbarer Säureadditionssalze des 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidins löst man das Sulfat in einer minimalen Wassermenge, läßt die Lösung durch eine Säule mit einem starken quaternären Ammonium-austauscherharz (Hydroxyl-Ionen) fließen, behandelt die erhaltene freie Base mit Salzsäure und erhält das Hydrochlorid des 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidins.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Lösung von 133 g 1-Methyl-piperazin in 100 cm<sup>3</sup> Äthanol läßt man unter Rühren 50,4 g Chloracetonitril zutropfen, hält die Mischung 2 Stunden bei stetem Rühren im Sieden und läßt über Nacht stehen. Hierauf engt man unter vermindertem Druck ein, fügt zum Rückstand unter Kühlung 270 cm<sup>3</sup> 30%ige wäßrige Natronlauge und extrahiert mit Diäthyläther. Der Extrakt wird über festem Natriumhydroxyd getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält das (4-Methyl-piperazino)-acetonitril vom Kp.<sub>12</sub> 120–125°, und F. 53–56°.

Zu einer Suspension von 19 g Lithium-Aluminiumhydrid in 1000 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äther fügt man unter Rühren und Außenkühlung eine Mischung von 50 g (4-Methyl-piperazino)-acetonitril und 400 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äther zu, hält das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückfluß im Sieden und läßt über Nacht stehen. Hierauf fügt man nacheinander 17 cm<sup>3</sup> Wasser, 20 cm<sup>3</sup> 20%ige wäßrige Natronlauge und 53 cm<sup>3</sup> Wasser zu, filtriert, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Vakuum. Man erhält das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin vom Kp.<sub>10</sub> 90 bis 92°.

Läßt man 15 g Bromcyan auf 20 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin in Äther einwirken, so erhält man das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylcyanamidhydrobromid. Durch Umsetzung mit der äquivalenten Menge wäßriger Natronlauge gelangt man zur freien Base, doch kann auch das erhaltene Hydrobromid der eingangs beschriebenen Ammonolyse unterworfen werden.

In analoger Weise kann man andere 2-(4-R-piperazino)-äthyl-guanidine und deren Salze, vornehmlich therapeutisch anwendbare Mineralsäureadditionssalze, wie Sulfate, herstellen, z. B.:



- 2-(4-n-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-(4-i-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-(4-n-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-(4-i-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-(4-sek. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-(4-tert. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-(4-n-Pentyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-(4-n-Hexyl-piperazino)-äthyl-guanidin oder  
 2-(4-n-Heptyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 10 aber auch  
 2-(4-β-Methoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-{4-[2-(ω-Methoxy-nona-äthylenoxy)-äthyl]-  
 piperazino}-äthyl-guanidin,  
 2-(4-β-Diphenylmethoxyäthyl-piperazino)-  
 äthyl-guanidin,  
 2-(4-β-Dimethylaminoäthyl-piperazino)-  
 äthyl-guanidin,  
 2-{4-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-  
 piperazino}-äthyl-guanidin,  
 20 2-(4-p-Tolyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazino]-äthyl-  
 guanidin,  
 2-(4-Diphenylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-piperazino]-  
 äthyl-guanidin,  
 25 2-(4-α-Naphthylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-1-methyl-  
 guanidin,

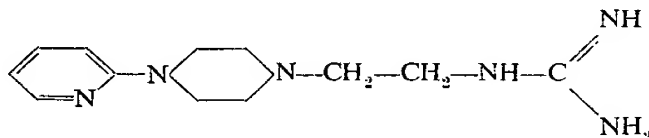
- 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-methyl-  
 guanidin oder  
 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-diäthyl-  
 guanidin.

### Beispiel 2

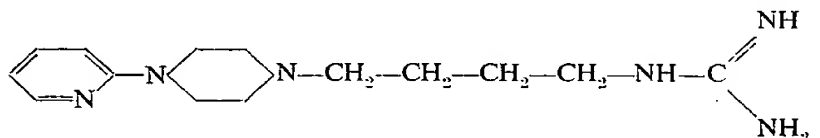
Eine Mischung von 4 g N-[2-(4-Methyl-piperazino)-  
 äthyl]-thioharnstoff, 20 cm<sup>3</sup> wässrigem Ammoniak  
 und 8,6 g frisch gefälltem Quecksilber-II-oxyd er-  
 hitzt man unter Rühren, filtriert das Reaktionsge-  
 misch, säuert das Filtrat mit Schwefelsäure an und  
 kristallisiert das ausgefallene 2-(4-Methyl-piperazino)-  
 äthyl-guanidin-sulfat aus wässrigem Äthanol. Die  
 erhaltene Verbindung ist mit der nach Beispiel 1  
 gewonnenen identisch.

Das Ausgangsmaterial erhält man z.B. durch  
 1stündiges Erhitzen einer wässrigen Mischung von  
 8,1 g Natriumthiocyanat und 14,3 g 2-(4-Methyl-  
 piperazino)-äthylamin. Beim Einengen des Reaktions-  
 gemisches im Vakuum kristallisiert der entstandene  
 N-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-thioharnstoff aus.

Anstelle von 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin  
 kann man auch 2-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-äthyl-  
 amin oder 4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butylamin mit  
 Natriumthiocyanat umsetzen. Die erhaltenen Verbin-  
 dungen geben nach der oben beschriebenen de-  
 piperazino]-äthyl-guanidin der Formel



- als Sulfat vom F. 272° (Zersetzung) bzw. das 4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butyl-guanidin der Formel



dessen Sulfat bei 280–283° unter Zersetzung  
 schmilzt.

- Das 4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butylamin kann  
 wie folgt hergestellt werden:

12,24 g γ-Brom-butyronitril und 40 g 1-Pyridyl-  
 (2)-piperazin ergeben in äthanolischer Lösung das  
 γ-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butyronitril vom Kp., 141  
 bis 143°.

- 14 g des erhaltenen Nitrils löst man in 350 cm<sup>3</sup>  
 Diäthyläther, fügt 3,47 g Lithium-Aluminiumhydrid  
 zu und hält das Gemisch 6 Stunden im Sieden.  
 Hierauf versetzt man mit 4 cm<sup>3</sup> Wasser, 5 cm<sup>3</sup>  
 20%iger wässriger Natronlauge und 12 cm<sup>3</sup> Wasser,  
 engt ein und isoliert das erhaltene 4-[4-Pyridyl-(2)-  
 piperazino]-butylamin durch Vakuumdestillation.  
 Kp. 113–115°.

### Beispiel 3

- Auf 26,5 g in wässrigem Methanol gelösten  
 N-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-S-methyl-isothio-

harnstoff läßt man in Gegenwart von Quecksilber-  
 II-chlorid einige Stunden Ammoniak einwirken und  
 filtriert vom ausgefallenen metallischen Niederschlag  
 ab. Nach dem Ansäuern des Filtrates mit Schwefel-  
 säure fällt das gebildete 2-(4-Methyl-piperazino)-  
 äthyl-guanidin-sulfat aus; es ist mit dem nach Bei-  
 spiel 1 gewonnenen identisch.

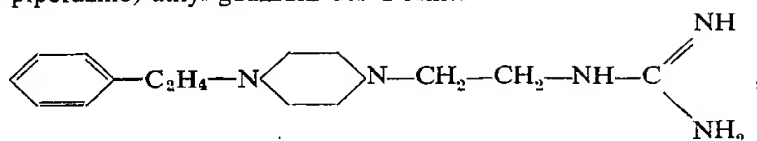
Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten  
 werden:

40 g N-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-thioharn-  
 stoff (erhalten nach Beispiel 2) werden in Wasser  
 gelöst und die Mischung mit 13,6 g Dimethylsulfat  
 versetzt. Durch zweckmäßige Kühlung hält man die  
 gelegentlich spontan einsetzende Reaktion unter Kon-  
 trolle. Das entstandene N-[2-(4-Methyl-piperazino)-  
 äthyl]-S-methyl-isothioharnstoff-sulfat kristallisiert  
 beim Abkühlen des Reaktionsgemisches aus.

Nach der gleichen Methode können erhalten  
 werden:

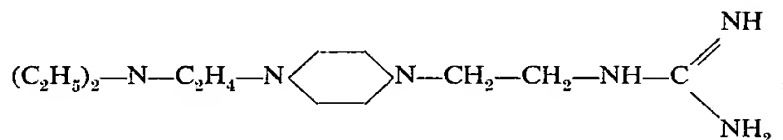


a) 2-(4- $\beta$ -Phenyläthyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



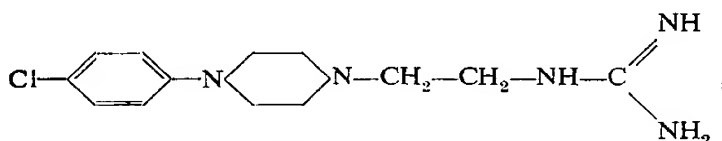
Sulfat F. 266–271° (aus wäßrigem Äthanol);

b) 2-(4- $\beta$ -Diäthylamino-äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



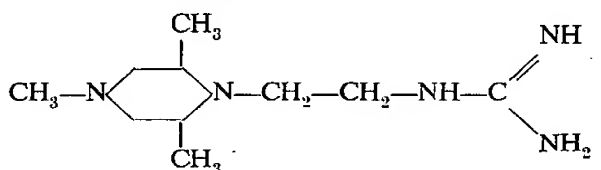
Sulfat F. 208–212° (aus Äthanol-Diäthyläther);

c) 2-(4-p-Chlorphenyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



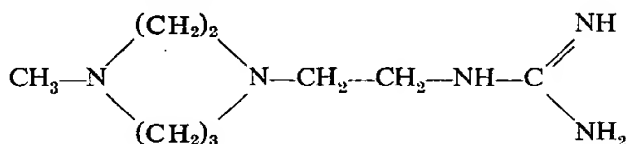
Sulfat F. 250–265° (Zersetzung) (aus wäßrigem Äthanol);

d) 2-(4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



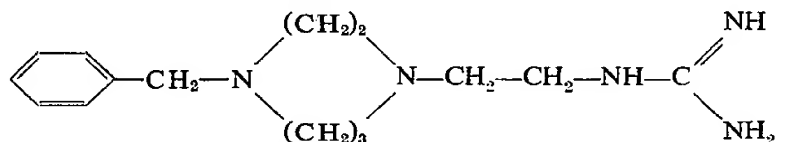
Sulfat F. 225–231° (Zersetzung) (aus Äthanol-Diäthyläther);

e) 2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin der Formel



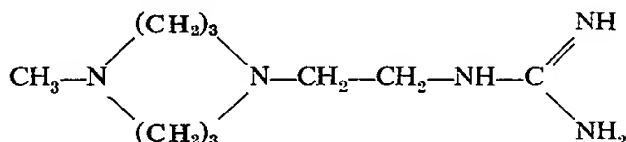
Sulfat F. 137–140° (aus wäßrigem Äthanol);

f) 2-(4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin der Formel



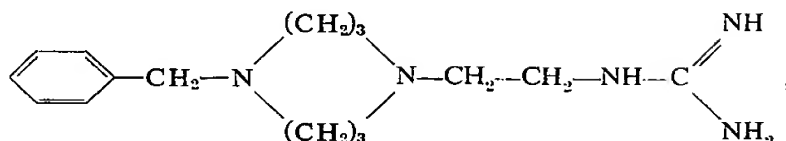
Sulfat F. 205–207° (aus Äthanol-Diäthyläther);

g) 2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin der Formel



Sulfat F. 198–215° (aus Methanol-Diäthyläther);

h) 2-(5-Benzyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin der Formel



Sulfat F. 188–191° (aus Äthanol).

#### Beispiel 4

Zu einer Mischung von 2,34 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat und 10 cm<sup>3</sup> Methanol fügt man 3 cm<sup>3</sup> wäßrige 8n Salzsäure zu und erhitzt die Mischung, bis sich alles gelöst hat. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und bei 50–55°, und 20 mm Druck getrocknet; er stellt das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-dihydrochlorid-sulfat-hydrat dar, F. 198,8 bis 200°.

#### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen gegebenenfalls in der Guanidinogruppe und im Azaalkyleniminoring weiter substituierten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen, worin der Aza-alkyleniminorest 3–8 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält, R für unsubstituierte oder substituierte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste, heterocyclische Reste oder für Acylreste steht und der Alkylrest die Guanidino- von der Iminogruppe durch 2–7 Kohlenstoffatome trennt, dadurch gekennzeichnet, daß man funktionelle Derivate von entsprechenden N-(N'-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-carbaminsäuren oder deren Salze ammonolysiert.

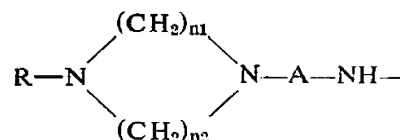
#### UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man funktionelle Derivate von N-(N'-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-carbaminsäuren ammonolysiert, worin als Substituenten der N-R-Aza-alkylenimino-alkylgruppe folgende Reste in Frage kommen: Cyanamidgruppen, Ureido- oder Thioureidogruppen, durch Niederalkanole oder Aralkanole verätherte Isoureido- oder Isothioureidogruppen, durch Niederalkanole oder Aralkanole veresterte Carbaminsäure- oder Thiocarbaminsäuregruppen oder Carbaminsäurehalogenidgruppen bzw. deren tautomere Formen.

2. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Salze in die freien Verbindungen umwandelt.

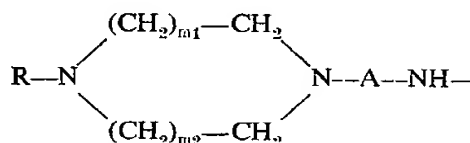
3. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umwandelt.

4. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe, welche die Gruppe der Formel



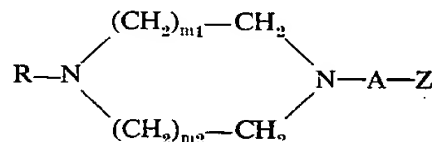
aufweisen, ammonolysiert, worin R für Alkyl mit 1–7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5 oder 6 Ring- und 1–4 Kettenkohlenstoffatomen oder mono- oder bicyclisches Aryl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylen-dioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1–4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod und/oder Halogen-niederalkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole  $n_1$  und  $n_2$  die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet, wobei die Summe  $n_1 + n_2$  eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt, und A für einen Alkylrest mit 2–3 Kohlenstoffatomen steht, der die Gruppe –HN– vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt.

5. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe, welche die Gruppe der Formel



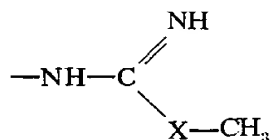
aufweisen, ammonolysiert, worin R für einen Alkylrest mit 1–7 Kohlenstoffatomen steht oder einen Phenylrest bedeutet, wobei letzterer auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylen-dioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1–4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen,  $m_1$  und  $m_2$  die Zahlen 1 oder 2 bedeuten und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen darstellt.

6. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe Verbindungen der Formel



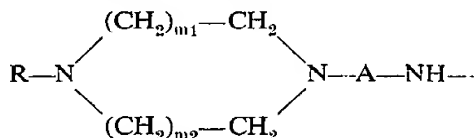
oder ihre Salze verwendet, worin R für Alkyl mit 1–7 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl steht,  $m_1$

und  $m_2$  die Zahlen 1 oder 2 bedeuten, A für einen Alkylenrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der Z vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt und Z für  $-\text{NH}-\text{CN}$ ,  
 5  $-\text{NH}-\text{CX}-\text{NH}_2$ ,



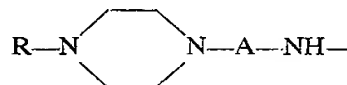
oder  $\text{NH}-\text{CX}-\text{Y}$  steht, worin X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt und Y für Halogen, Niederalkoxy oder Niederalkylmercapto steht.

15 7. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe, welche die Gruppe der Formel



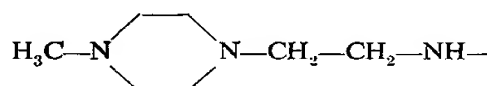
aufweisen, ammonolysiert, worin R Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 1 oder 2 stehen und A 1,2- 25 Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet.

8. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe, welche die Gruppe der Formel



aufweisen, ammonolysiert, worin A und R die im Unteranspruch 7 gegebene Bedeutung haben.

9. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe, welche die Gruppe der Formel



aufweisen, ammonolysiert.

CIBA Aktiengesellschaft

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**